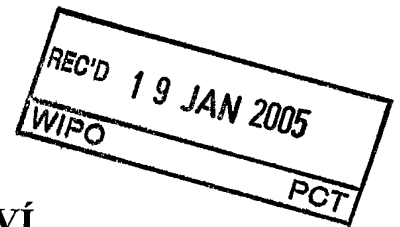


PCT/CZ2004/000085  
14.12.2004



ČESKÁ REPUBLIKA

ÚŘAD PRŮMYSLOVÉHO VLASTNICTVÍ

potvrzuje, že  
PLIVA-LACHEMA a.s., Brno, CZ

podal(i) dne 16.12.2003

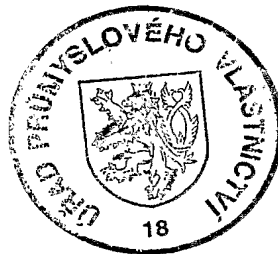
příhlášku vynálezu značky spisu PV 2003-3442

a že připojené přílohy se shodují úplně  
s původně podanými přílohami této přihlášky.

Za předsedu: Ing. Eva Schneiderová



V Praze dne 5.1.2005



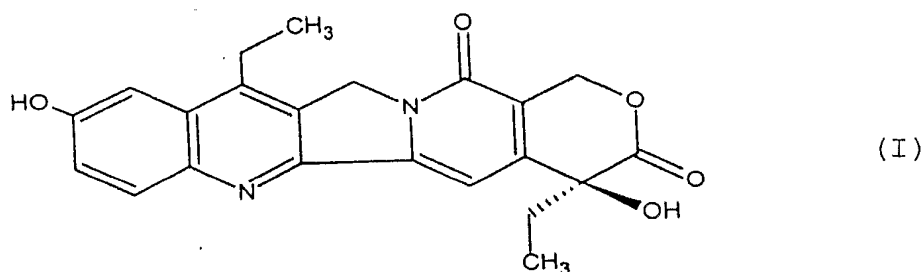
**PRIORITY  
DOCUMENT**  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

181927/KB

## Způsob výroby 7-ethyl-10-hydroxykamptothecin

Oblast techniky

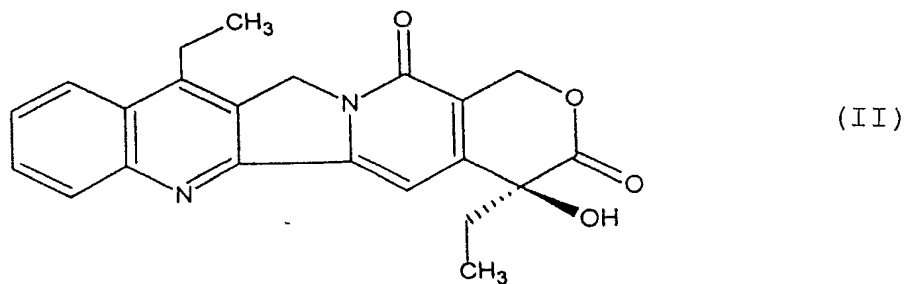
Vynález se týká způsobu výroby 7-ethyl-10-hydroxykamptothecinu vzorce I



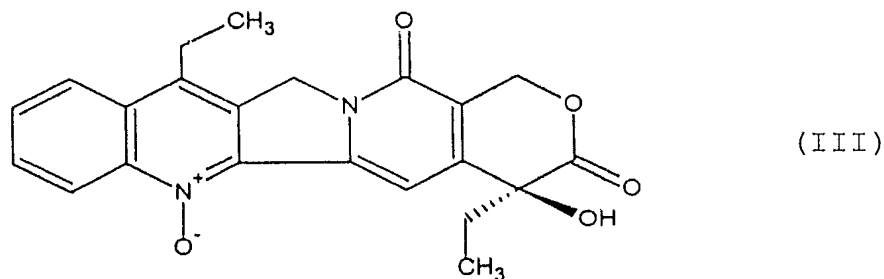
který se používá k výrobě cytostaticky účinného trihydrátu irinotekan-hydrochloridu, používaného zejména při léčení rakoviny plic a konečníku. Cytostatický účinek trihydrátu irinotekan-hydrochloridu je založen na jeho schopnosti inhibovat topoisomerázu.

Dosavadní stav techniky

7-Ethyl-10-hydroxykamptothecin se dosud obvykle vyrábí ve dvou reakčních stupních. V prvním reakčním stupni se 7-ethylkamptothecin vzorce II



oxiduje peroxidem vodíku v kyselině octové za vzniku 7-ethylkamptothecin-1-oxidu vzorce III



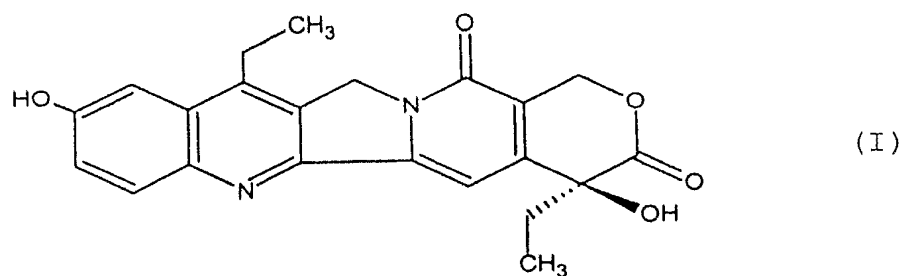
který se ve druhém reakčním stupni převede v roztoku v rozpouštědlovém systému dioxan-acetonitril-voda za přítomnosti kyseliny sírové ozařováním ultrafialovými paprsky na požadovaný 7-ethyl-10-hydroxykamptothecin (viz patenty US 4 473 692 a US 4 513 138 a Zhongguo Yaowu Huaxue Zazhi 2001, 11 (4), 238-240).

Nevýhodou tohoto způsobu výroby 7-ethyl-10-hydroxykamptothecinu je skutečnost, že se při oxidaci 7-ethylkamptothecinu v prvním reakčním stupni používá poměrně značné množství kyseliny octové, které činí 300 ml kyseliny octové na 1 g 7-ethylkamptothecinu. Při izolaci získaného 7-ethylkamptothecin-1-oxidu je nezbytné odpařit jednu čtvrtinu použitého objemu kyseliny octové, přidat ke zbytku po odpaření vodu a následně odfiltrovat vysrážený 7-ethylkamptothecin-1-oxid. Tato izolace je náročná a velmi nepříznivě ovlivňuje výtěžek 7-ethylkamptothecin-1-oxidu. Ve druhém reakčním stupni se vzdor náročné izolaci 7-ethyl-10-hydroxykamptothecinu, zahrnující oddestilování směsi rozpouštědel, zředění vodou, extrakci chloroformem a sušení chloroformové vrstvy nad síranem hořečnatým, a následnému přečistění 7-ethyl-10-hydroxykamptothecinu na sloupci silikagelu provedenému s cílem odstranit nečistoty, vznikající při ozařování ultrafialovými paprsky, získá 7-ethyl-10-hydroxykamptothecin, který stále obsahuje až 22 % hmotnosti 7-ethylkamptothecinu. Takto celkový výtěžek obou uvedených reakčních stupňů činí pouze asi 38 %.

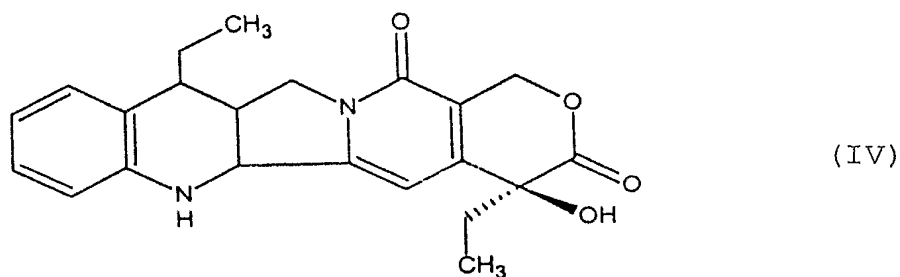
Cílem vynálezu je tedy poskytnout méně náročný způsob výroby 7-ethyl-10-hydroxykamptothecinu, který by poskytoval 7-ethyl-10-hydroxykamptothecin ve vyšším výtěžku a ve vyšší čistotě. Tohoto cíle je dosaženo způsobem podle vynálezu.

#### Podstata vynálezu

Předmětem vynálezu je způsob výroby 7-ethyl-10-hydroxykamptothecinu vzorce I



jehož podstata spočívá v tom, že se 7-ethyl-1,2,6,7-tetrahydrokamptothecin vzorce IV



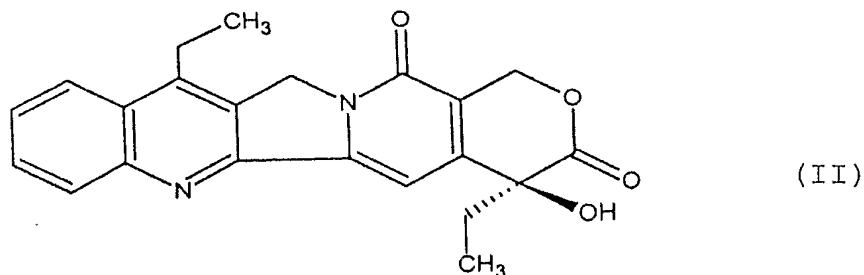
oxiduje oxidačním činidlem, zvoleným z množiny zahrnující jodosobenzen, ester jodosobenzenu, jodistan sodný, jodistan draselný, peroxodisíran draselný a peroxodisíran amonný, v rozpouštědle, tvořeném nasycenou alifatickou monokarboxylovou kyselinou obsahující 1 až 3 uhlíkové atomy, a v přítomnosti vody.

Výhodně se jako oxidační činidlo použije ester jodosobenzenu, výhodněji ester jodosobenzenu obecného vzorce V



Oxidace se výhodně provádí při teplotě 15 až 30 °C, výhodněji při teplotě 18 až 25 °C, po dobu 5 až 30 minut, výhodněji po dobu 10 až 15 minut.

Jako 7-ethyl-1,2,6,7-tetrahydrokamptothecin se výhodně použije 7-ethyl-1,2,6,7-tetrahydrokamptothecin získaný hydrogenací 7-ethylkamptothecinu vzorce II



v nasycené alifatické monokarboxylové kyselině obsahující 1 až 3 uhlíkové atomy vodíkem v přítomnosti hydrogenačního katalyzátoru a sloučeniny síry částečně deaktivující hydrogenační katalyzátor.

Výhodně se jako nasycená alifatická monokarboxylová kyselina použije kyselina mravenčí, kyselina octová nebo kyselina trifluoroctová, přičemž výhodněji se použije kyselina octová v množství 791 až 1187 mol, nejvýhodněji 890 až 1088 mol, vztaženo na mol 1-ethylkamptothecinu.

Jako sloučenina síry částečně deaktivující hydrogenační katalyzátor se výhodně použije dimethylsulfoxid, který se výhodněji použije v množství 0,18 až 0,33 mol, nejvýhodněji v množství 0,23 až 0,28 mol, vztaženo na mol 7-ethylkamptothecinu.

Výhodně se jako hydrogenační katalyzátor použije ušlechtilý kov, výhodněji platina, která se výhodně použije na nosiči tvořeném aktivním uhlím nebo oxidem hlinitým. Výhodně se platina použije v množství 0,018 až 0,027, výhodněji v množství 0,020 až 0,025, vztaženo na 1 mol 7-ethylkamptothecinu, ve formě hydrogenačního katalyzátoru tvořeného platinou na aktivním uhlí s obsahem platiny 5 %. Výhodně se hydrogenace provádí při tlaku 0,3 až 0,7 MPa, výhodněji při tlaku 0,4 až 0,6 MPa, při teplotě 45 až 85 °C, výhodněji při teplotě 58 až 72 °C, a po dobu 24 až 70 hodin, výhodněji po dobu 40 až 50 hodin.

Po skončení oxidace se balastní látky odstraní oddestilováním rozpouštědla, vysrážením 7-ethyl-10-hydroxykamptothecinu v acetonitrilu a odfiltríváním 7-ethyl-10-hydroxykamptothecinu a jeho promytím acetonitrilem. V rámci způsobu podle vynálezu se dosáhne alespoň 58% výtěžku 7-ethyl-10-hydroxykamptothecinu, jehož relativní čistota stanovená vysokovýkonnou kapalinovou chromatografií činí alespoň 90 %.

Podstatnou výhodou způsobu výroby 7-ethyl-10-hydroxykamptothecinu podle vynálezu je, že při oxidaci 7-ethyl-1,2,6,7-tetrahydrokamptothecinu nevznikají barevné balastní látky, jako je tomu v rámci způsobu podle dosavadního stavu techniky, které by bylo nutné odstranit na sloupci silikagelu. V případě, že v rámci výhodného provedení oxidaci předchází hydrogenace 7-ethylkamptothecinu za vzniku 7-ethyl-1,2,6,7-tetrahydrokamptothecinu, potom se výhodně neizoluje hydrogenací získaný 7-ethyl-1,2,6,7-tetrahydrokamptothecin, nýbrž se pro následující oxidaci použije přímo hydrogenační reakční směs, ze které byl pouze odstraněn hydrogenační katalyzátor.

V následující části popisu bude způsob podle vynálezu blíže objasněn pomocí konkrétního příkladu jeho provedení, přičemž tento příklad má pouze ilustrační charakter a nikterak neomezuje rozsah vynálezu, který je jednoznačně vymezen definicí patentových nároků a obsahem popisné části.

#### Příklady provedení vynálezu

##### Příklad 1

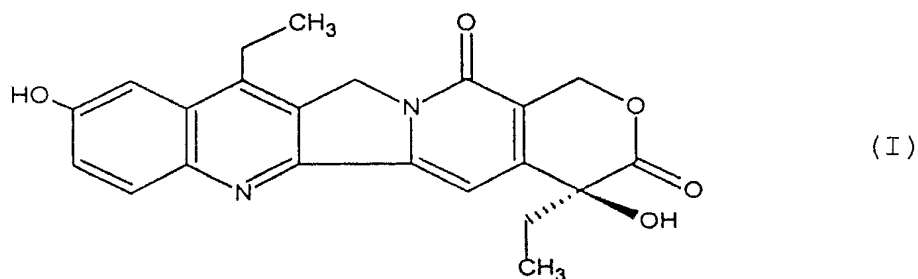
Ve 100 ml kádince se připraví suspenze 0,5 g (1,239 mmol) 7-ethylkamptothecinu, 0,32 g 5% hydrogenačního katalyzátoru Pt/C (0,028 mmol platiny) a 0,025 (0,422 mmol) dimethylsulfoxidu v 70 ml kyseliny octové. Tato suspenze se

kvantitativně převede do 100 ml autoklávu. Po uzavření autoklávu se autokláv nejdříve propláchne třikrát dusíkem při tlaku dusíku 0,5 MPa a následně třikrát vodíkem při tlaku vodíku 0,5 MPa. Autokláv se potom vytemperuje na teplotu 65 °C a spustí se míchadlo, jehož otáčky se nastaví na 950 otáček za minutu. Tlak vodíku se nastaví na 0,5 MPa. Hydrogenace je ukončena po 43,5 hodiny, kdy již nedochází ke spotřebě vodíku. Hydrogenační směs se v autoklávu ochladí na teplotu 25 °C, zastaví se míchání a tlak v autoklávu se vyrovná s okolní atmosférou. Následně se autokláv třikrát propláchne dusíkem. Hydrogenační katalyzátor se z hydrogenační směsi odstraní tlakovou filtrací za použití dusíku. Filtrační koláč katalyzátoru se promyje 10 ml kyseliny octové. Získaný roztok (80 ml) 7-ethyl-1,2,6,7-tetrahydrokamptothecinu se bezprostředně potom přidá za intenzivního míchání do 250 ml jednohrdlé baňky, do které bylo předběžně předloženo 22 ml (1,218 mol) vody a 0,77 g (2,343 mmol) jodbenzendiacetátu. Získaný roztok se míchá po dobu 15 minut při teplotě 22 °C. Potom se odpaří rozpouštědlo a k odparku se přidá 10 ml acetonitrilu. Získaná suspenze se homogenizuje ultrazvukem. Pevný podíl 7-ethyl-10-hydroxykamptothecinu se izoluje filtrací a promyje 10 ml acetonitrilu. Po odsátí acetonitrilu se 7-ethyl-10-hydroxykamptothecin suší v sušárně za vakua při teplotě 60 až 65 °C do konstantní hmotnosti. Získá se 0,283 g 7-ethyl-10-hydroxykamptothecinu, což představuje výtěžek 58,3 %. Relativní čistota produktu stanovená vysokovýkonnou kapalinovou chromatografií činí 90,2 %.

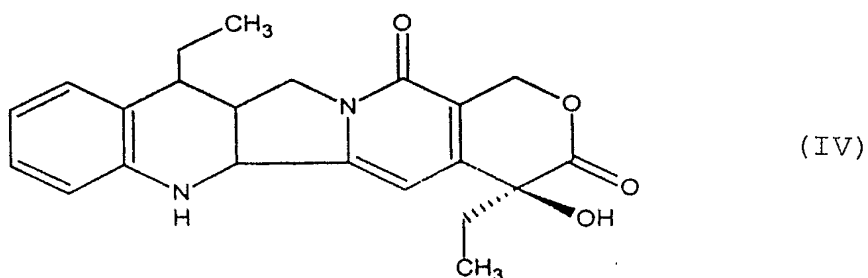


## P A T E N T O V É      N Á R O K Y

1. Způsob výroby 7-ethyl-10-hydroxykamptothecinu vzorce I



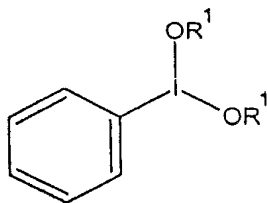
v y z n a č e n ý      t í m, že se 7-ethyl-1,2,6,7-tetrahydrokamptothecin vzorce IV



oxiduje oxidačním činidlem, zvoleným z množiny zahrnující jodosobenzen, ester jodosobenzenu, jodistan sodný, jodistan draselný, peroxodisíran draselný a peroxodisíran amonný, v rozpouštědle, tvořeném nasycenou alifatickou monokarboxylovou kyselinou obsahující 1 až 3 uhlíkové atomy, a v přítomnosti vody.

2. Způsob podle nároku 1, v y z n a č e n ý      t í m, že se jako oxidační činidlo použije ester jodosobenzenu.

3. Způsob podle nároku 2, v y z n a č e n ý t í m, že se jako ester jodosobenzenu použije ester jodosobenzenu obecného vzorce V



(V)

ve kterém  $R^1$  jsou stejné nebo odlišné a znamenají atom vodíku, skupinu  $-C(O)-R^2$  nebo skupinu  $-SO_2-R^3$ , kde  $R^2$  a  $R^3$  jsou nezávisle jeden na druhém zvoleny z množiny zahrnující případně substituovanou alkylovou skupinu obsahující 1. až 6 uhlíkových atomů, případně substituovanou cykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 8 uhlíkových atomů, případně substituovanou arylovou skupinu obsahující 6 až 12 uhlíkových atomů a případně substituovanou aralkylovou skupinu, ve které arylový zbytek obsahuje 6 až 12 uhlíkových atomů a alkylový zbytek obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy, s výhradou spočívající v tom, že alespoň jeden z  $R^1$  je odlišný od atomu vodíku.

4. Způsob podle nároků 1 až 3, v y z n a č e n ý t í m, že se jako oxidační činidlo použije ester jodosobenzenu, zvolený z množiny zahrnující jodbenzendiacetát, jodbenzen(bis)trifluoracetát a hydroxy(tosyloxy)jodbenzen.

5. Způsob podle nároků 1 až 4, v y z n a č e n ý t í m, že se jako oxidační činidlo použije jodbenzendiacetát v množství 0,99 až 1,85 mol, výhodně 1,28 až 1,56 mol, vztaženo na 1 mol 7-ethyl-1,2,6,7-tetrahydrokamtothecinu.

6. Způsob podle nároku 1, v y z n a č e n ý t í m, že se jako rozpouštědlo použije kyselina octová, kyselina mravenčí nebo kyselina trifluoroctová.

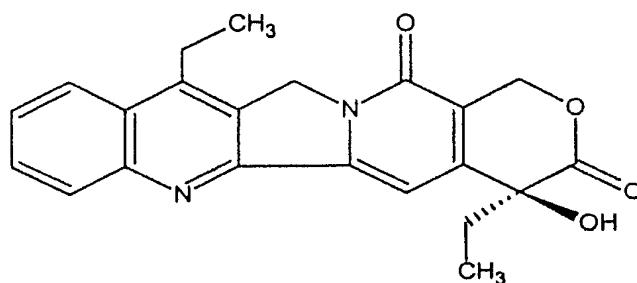
7. Způsob podle nároku 6, v y z n a č e n ý t í m, že se jako rozpouštědlo použije kyselina octová v množství 668 až 1001 mol, výhodně 751 až 918 mol, vztaženo na 1 mol 7-ethyl-1,2,6,7-tetrahydrokamptothecinu.

8. Způsob podle nároků 1 až 7, v y z n a č e n ý t í m, že se voda použije v množství 0,98 až 1,88 mol, výhodně 1,28 až 1,58 mol, vztaženo na 1 mol 7-ethyl-1,2,6,7-tetrahydrokamptothecinu.

9. Způsob podle nároku 1, v y z n a č e n ý t í m, že se oxidace provádí při teplotě 15 až 30 °C, výhodně při teplotě 18 až 25 °C.

10. Způsob podle nároku 1, v y z n a č e n ý t í m, že se oxidace provádí po dobu 5 až 30 minut, výhodně po dobu 10 až 15 minut.

11. Způsob podle nároku 1, v y z n a č e n ý t í m, že se jako 7-ethyl-1,2,6,7-tetrahydrokamptothecin použije 7-ethyl-1,2,6,7-tetrahydrokamptothecin získaný hydrogenací 7-ethylkamptothecinu vzorce II



(II)

v nasycené alifatické monokarboxylové kyselině obsahující 1 až 3 uhlíkové atomy vodíkem v přítomnosti hydrogenačního katalyzátoru a sloučeniny síry částečně deaktivující hydrogenační katalyzátor.

12. Způsob podle nároku 11, v y z n a č e n ý t í m, že se jako nasycená alifatická monokarboxylová kyselina použije kyselina mravenčí, kyselina octová nebo kyselina trifluorooctová.

13. Způsob podle nároku 12, v y z n a č e n ý t í m, že se kyselina octová použije v množství 791 až 1187 mol, výhodně 890 až 1088 mol, vztaženo na mol 1-ethylkamptothecinu.

14. Způsob podle nároku 11, v y z n a č e n ý t í m, že se jako sloučenina síry částečně deaktivující hydrogenační katalyzátor použije dimethylsulfoxid.

15. Způsob podle nároku 14, v y z n a č e n ý t í m, že se dimethylsulfoxid použije v množství 0,18 až 0,33 mol, výhodně v množství 0,23 až 0,28 mol, vztaženo na mol 7-ethylkamptothecinu .

16. Způsob podle nároku 11, v y z n a č e n ý t í m, že se jako hydrogenační katalyzátor použije ušlechtilý kov.

17. Způsob podle nároku 16, v y z n a č e n ý t í m, že se jako ušlechtilý kov použije platina.

18. Způsob podle nároku 17, v y z n a č e n ý t í m, že se platina použije na nosiči tvořeném aktivním uhlím nebo oxidem hlinitým.

19. Způsob podle nároku 18, v y z n a č e n ý t í m, že se platina použije v množství 0,018 až 0,027, výhodně v množství

0,020 až 0,025, vztaženo na 1 mol 7-ethylkamptothecinu, ve formě hydrogenačního katalyzátoru tvořeného platinou na aktivním uhlí s obsahem platiny 5 %.

20. Způsob podle nároku 11, v y z n a č e n ý t í m, že se hydrogenace provádí při tlaku 0,3 až 0,7 MPa, výhodně při tlaku 0,4 až 0,6 MPa.

21. Způsob podle nároku 11, v y z n a č e n ý t í m, že se hydrogenace provádí při teplotě 45 až 85 °C, výhodně při teplotě 58 až 72 °C.

22. Způsob podle nároku 11, v y z n a č e n ý t í m, že se hydrogenace provádí po dobu 24 až 70 hodin, výhodně po dobu 40 až 50 hodin.

Zastupuje:

Anotace

Název vynálezu: Způsob výroby 7-ethyl-10-hydroxykamptothecinu

Způsob výroby 7-ethyl-10-hydroxykamptothecinu vzorce I, jehož podstata spočívá v tom, že se 7-ethyl-1,2,6,7-tetrahydrokamptothecin vzorce IV oxiduje oxidačním činidlem, zvoleným z množiny zahrnující jodosobenzen, ester jodosobenzenu, jodistan sodný, jodistan draselný, peroxodisíran draselný a peroxodisíran amonný, v rozpouštědle, tvořeném nasycenou alifatickou monokarboxylovou kyselinou obsahující 1 až 3 uhlíkové atomy, a v přítomnosti vody.

Vzorce pro anotaci (I,IV)

